

乳腺导管原位癌的超声征象和 X 线摄影表现与 ER、PR、HER-2 的关系

袁美芹 郭坤霞 刘奎灿 成静 常燕

【摘要】 目的 探讨乳腺导管原位癌(DCIS)的超声征象、X线摄影表现及其与ER、PR、HER-2表达之间的关系。方法 回顾性分析2010年1月至2014年3月石河子大学第一附属医院49例乳腺导管原位癌患者的临床、病理、超声和X线摄影资料。采用 χ^2 检验分析年龄、超声征象及钼靶X线表现与ER、PR、HER-2表达的关系,采用Fisher确切概率法分析肿块直径与ER、PR、HER-2表达的关系。**结果** 超声声像图表现为肿块型的乳腺导管原位癌中,ER、PR、HER-2阳性率分别为81.25%(26/32)、87.50%(28/32)、68.76%(22/32),而在非肿块型乳腺导管原位癌中,ER、PR、HER-2阳性率分别为8/17、8/17、10/17。肿块型DCIS中ER、PR阳性率明显高于非肿块型($\chi^2=6.110, 7.356, P=0.013, 0.007$),但两组间HER-2阳性率的差异却无统计学意义($\chi^2=0.483, P=0.487$)。X线摄影表现为钙化型的乳腺导管原位癌中,ER、PR、HER-2阳性率分别为60.61%(20/33)、75.76%(25/33)、75.76%(25/33),非钙化组的乳腺导管原位癌中ER、PR、HER-2阳性率分别为14/16、11/16、7/16。钙化型DCIS中HER-2阳性率明显高于非钙化型($\chi^2=4.872, P=0.027$),但两组间ER、PR阳性率的差异均无统计学意义($\chi^2=2.512, 0.031, P=0.113, 0.860$)。超声发现钙化的例数占X线摄影发现钙化例数的54.54%(18/33)。**结论** 超声声像表现为肿块的DCIS,其ER、PR高表达;X线摄影表现为钙化的DCIS,其HER-2也高表达。以上特征可在一定程度上指导临床制定个体化诊治方案。

【关键词】 乳腺导管原位癌; 超声检查;放射摄影术; 受体,雌激素; 受体,孕酮; 基因, erbB-2

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Correlation of ultrasonographic and mammographic characteristics with expressions of ER, PR, HER-2 in breast ductal carcinoma in situ Yuan Meiqin*, Guo Kunxia, Liu Kuican, Cheng Jing, Chang Yan.

* Department of Ultrasound, First Affiliated Hospital of Shihezi University, Xinjiang 832000, China

Corresponding author: Guo Kunxia, Email: guokunxia126@163.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship of ultrasonographic and mammographic characteristics with expressions of ER, PR and HER-2 in breast ductal carcinoma *in situ* (DCIS). **Methods** The clinical, pathological, ultrasonographic and mammographic data of 49 cases of DCIS in the First Affiliated Hospital of Shihezi University from January 2010 to March 2014 were retrospectively analyzed. χ^2 test was used to detect the correlation of age, ultrasonographic and mammographic characteristics with the expressions of ER, PR and HER-2. Fisher's exact test was used to detect the correlation between the diameter of mass and the expression of ER, PR and HER-2. **Results** The positive rate of ER, PR and HER-2 was 81.25% (26/32), 87.50% (28/32) and 68.76% (22/32) in DCIS group with mass ultrasonographic characteristics, 8/17, 8/17 and 10/17 in DCIS group with non-mass ultrasonographic characteristics. The positive rates of ER and PR in mass group were significantly higher than those in non-mass group ($\chi^2=6.110, 7.356; P=0.013, 0.007$), while HER-2 positive rate showed no significant difference between two groups ($\chi^2=0.483, P=0.487$). The positive rate of ER, PR and HER-2 was 60.61% (20/33), 75.76% (25/33) and 75.76% (25/33) in

mammographic calcification group of DCIS, 14/16, 11/16 and 7/16 in mammographic non-calcification group. HER-2 positive rate in mammographic calcification group was significantly higher than that in mammographic non-calcification group ($\chi^2=4.872, P=0.027$), while there were no statistical differences in positive rates of ER and PR between two groups ($\chi^2=2.512, 0.031; P=0.113, 0.860$). There were 18 patients with calcification found by ultrasound, accounting for 54.54% of the patients with calcification found by mammography (33 cases). **Conclusion** ER and PR are highly expressed in DCIS with mass ultrasonographic characteristics, and HER-2 is highly expressed in DCIS with mammographic calcification characteristics, which may provide guidance for the individualized diagnosis and treatment in clinic.

【Key words】 Ductal carcinoma *in situ*; Ultrasonography; Radiography; Receptors, estrogen; Receptors, progesterone; Genes, erbB-2

导管原位癌(ductal carcinoma *in situ*, DCIS)是一类高度异质性疾病,起源于终末导管,基底膜完整。其不是真正意义上的癌,应归属于癌前病变系列,为导管内增生性病变^[1]。随着医学技术的发展及乳腺癌相关知识的普及,DCIS的检出率剧增。在欧美国家,DCIS已占乳腺癌新发病例的20%~30%^[2],而在中国DCIS的检出率为7.8%~18.8%^[3]。DCIS的早期诊断及治疗对提高患者的生存质量至关重要。多数研究者认为,ER、PR阳性表达的肿瘤对内分泌治疗敏感,较阴性表达者DFS及OS时间长,预后较好;HER-2基因及其受体过度表达与肿瘤预后差呈正相关^[4,6]。本研究旨在探讨DCIS的超声和X线摄影表现及其与ER、PR、HER-2表达的关系,为临床术前个体化诊治提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性分析2010年1月至2014年3月本院收治的49例DCIS患者资料。所有患者经手术病理证实为DCIS,其中24例为单纯DCIS,2例为乳腺DCIS和部分小叶原位癌,23例为DCIS伴微浸润。入选病例均为女性,年龄31~74岁,均有完整的临床、超声、乳腺X线摄影检查资料和病理资料。

1.2 超声检查

使用PhilipsIE33、IU22(荷兰飞利浦公司)和GEVivid7、Logiq9(美国通用电气公司)实时线阵高频探头,频率为7.0~13.0 MHz。由2位超声科医师在不知晓病理结果的前提下,利用乳腺影像报告数据系统-超声版(breast image reporting and data system-ultrasound, BI-RADS-US)^[7]进行诊断分析,记录超声声像图征象,包括肿块大小、方位、

形状、内部回声、边缘、边界、后方回声、内部微小钙化,组织结构回声改变、血供等情况。

1.3 X线摄影检查

X线摄影采用乳腺Amulet数字化乳腺X线摄影机(日本富士公司)。由2位放射科医师在不知晓病理结果的前提下,参照美国放射学会BI-RADS^[8]阅片,将乳腺腺体类型分为脂肪型、少量腺体型、多量腺体型、致密腺体型,记录钙化、结节或包块、结构是否紊乱等。

1.4 病理学检查

病理结果由本院病理科提供。ER及PR的表达依据细胞核着色情况进行判定,细胞核中出现棕黄色颗粒者为着色阳性细胞,即被判定为ER或PR阳性。依据乳腺癌HER-2检测指南(2009版)^[9],对HER-2蛋白表达的强度进行评分(0、1+、2+、3+):0,无着色;1+, $\leq 10\%$ 的微弱、不完整的细胞膜棕黄色着色;2+,>10%的浸润癌细胞呈现弱至中等强度、完整但不均匀的细胞膜棕黄着色或 $\leq 30\%$ 的浸润癌细胞呈现强且完整的细胞膜棕褐色着色;3+,>30%的浸润癌细胞呈现强且完整的细胞膜棕褐色着色。将0、1+归为阴性;2+、3+归为阳性。镜下小灶性浸润最大径 ≤ 1 mm为乳腺DCIS伴微浸润(DCIS with microinvasion, DCIS-MI)。

1.5 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件进行数据分析。计数资料采用 χ^2 检验或者Fisher确切概率法,检验水准 $\alpha=0.050$ 。

2 结果

2.1 一般情况

49例患者中,病灶位于右乳28例,左乳21例。病灶累及乳头、乳晕区有31例。超声声像图中肿

块最大径为(2.17±0.98)cm,最小值为0.9cm,最大值为4.9cm。

2.2 超声和 X 线摄影表现

将超声表现为局部腺体致密和紊乱(3例)、单纯导管扩张(4例)、导管扩张伴低弱回声(1例)以及未见异常(9例)的病例,均归为超声非肿块组(17例);将超声表现为肿块(11例)、肿块伴钙化(18例)以及导管扩张伴远末端呈囊实性团块状(3例)的病例归为超声肿块组(32例)。

将局部不对称致密影伴钙化(4例)、结节伴钙化(9例)及单纯钙化(20例)的病例归为 X 线摄影表现钙化组(33例);将局部不对称致密影(3例)、结节影(3例)、未见异常(10例)的病例归为 X 线摄影表现非钙化组(16例)。

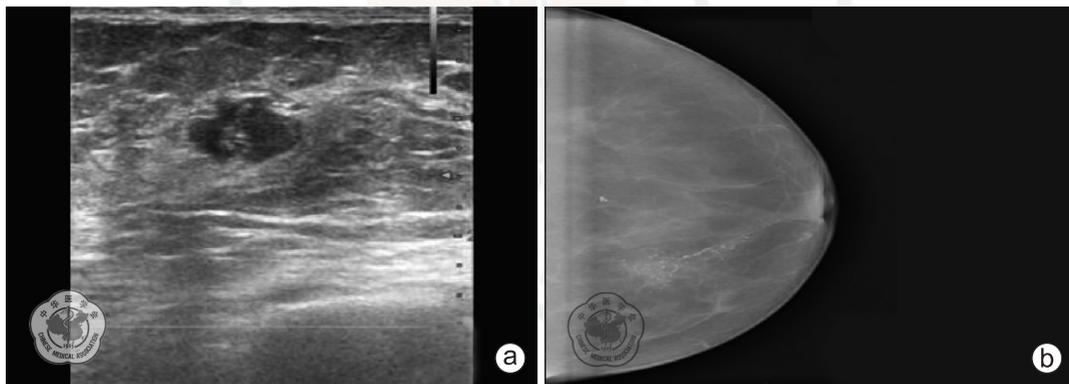
超声发现钙化的例数为 18 例,均为肿块内细点状强光点;X 线摄影发现的钙化为 33 例,其中单纯钙化为 20 例,超声发现钙化的例数占 X 线摄

影发现钙化例数的 54.54% (18/33)。

不同腺体类型所对应的 X 线摄影表现见表 1。其中,脂肪型所占比例为 20.41% (10/49,图 1),少量腺体型所占比例为 26.53% (13/49,图 2、3),多量腺体型所占比例为 30.61% (15/49,图 4),致密腺体型所占比例为 22.45% (11/49,图 5)。多量和致密腺体型所占比例为 53.06% (26/49)。

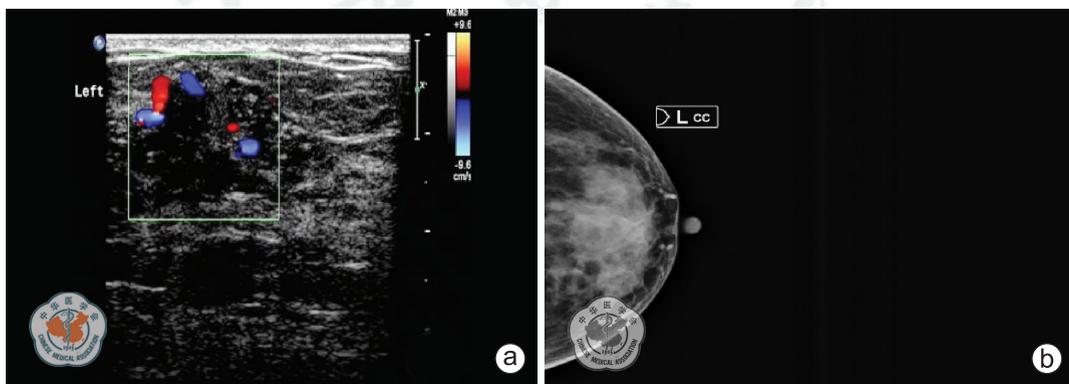
表 1 乳腺导管原位癌患者不同腺体类型所对应的 X 线摄影表现 (例)

腺体类型	局部不对称致密影 (不伴/伴钙化)	结节(不伴/ 伴钙化)	单纯 钙化	未见 异常	合计
脂肪型	2(1/1)	4(1/3)	4	0	10
少量腺体型	0(0/0)	6(2/4)	6	1	13
多量腺体型	4(1/3)	1(0/1)	6	4	15
致密腺体型	1(1/0)	1(0/1)	4	5	11
合计	7(3/4)	12(3/9)	20	10	49



a: 超声显示不规则之低回声包块,内可见强光点,未见血流信号,未见肿大淋巴结; b: X 线摄影表现为脂肪型,弥漫型颗粒点状强回声沿导管分布

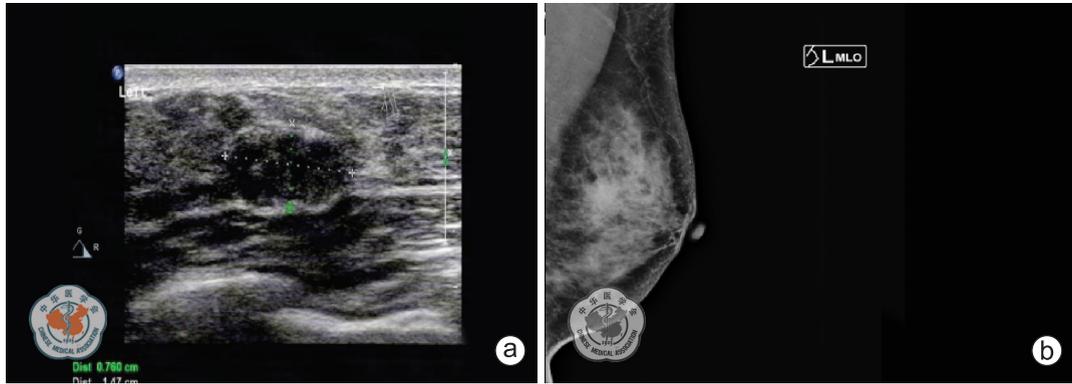
图 1 脂肪型乳腺导管原位癌的典型影像学表现



a: 超声显示不规则之低回声包块,边界欠清,内可见强光点,内有血流信号,未见肿大淋巴结; b: X 线摄影表现为少量腺体型,弥漫型颗粒点状、线样钙化,部分呈簇状分布

Lcc:左侧乳腺轴位检查

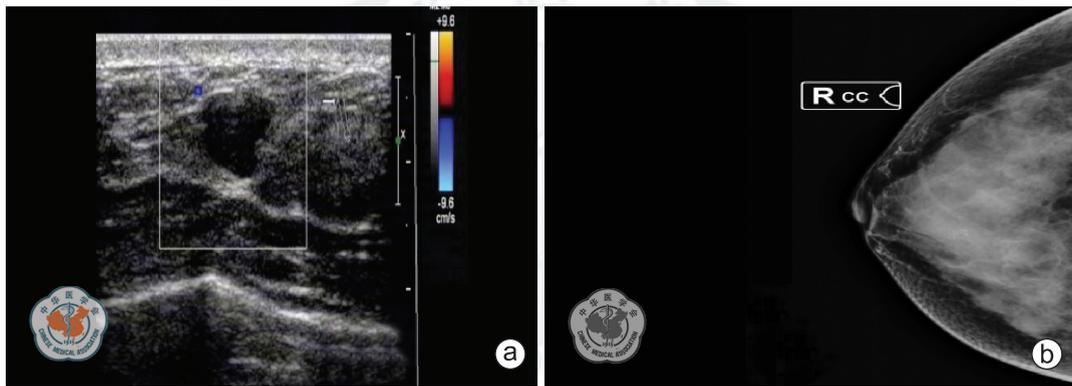
图 2 少量腺体型乳腺导管原位癌的典型影像学表现



a: 超声显示导管扩张伴远端呈团块状,内可见低弱回声,未见血流信号,周围腺体结构紊乱;b: X线摄影表现为少量腺体型,局部腺体不对称致密影

L.MLO:左侧乳腺侧斜位检查

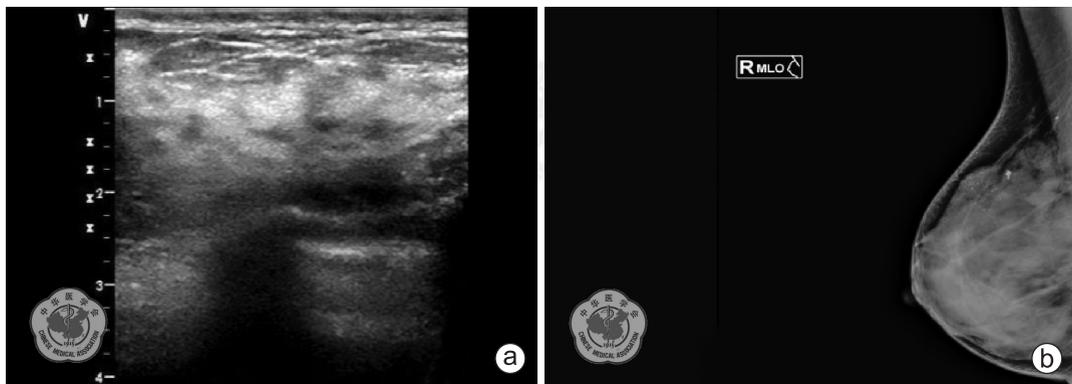
图3 少量腺体型乳腺导管原位癌的典型影像学表现



a: 超声显示不规则之低回声包块,内见三个沙砾样强回声,周围见无回声管道状回声,其内及周边未见明显彩色血流信号;b: X线摄影表现为多量腺体型,颗粒点状强回声呈小簇状分布

Rec:右侧乳腺轴位检查

图4 多量腺体型乳腺导管原位癌的典型影像学表现



a: 超声显示局部腺体致密、紊乱,未见明显占位性病变;b: X线摄影表现为致密腺体型,区域型颗粒点状、线样及不规则钙化影

R.MLO:右侧乳腺侧斜位检查

图5 致密腺体型乳腺导管原位癌的典型影像学表现

2.3 DCIS的影像学表现与ER、PR、HER-2阳性表达的关系

超声声像图表现为肿块型的乳腺DCIS中,ER、PR、HER-2阳性率分别为81.25%(26/32)、

87.50%(28/32)、68.76%(22/32),而在非肿块型乳腺DCIS中,ER、PR、HER-2阳性率分别为8/17、8/17、10/17。肿块型DCIS与非肿块型相比,ER、PR阳性率差异有统计学意义(表2)。

X 线摄影表现为钙化的乳腺 DCIS 中, ER、PR、HER-2 阳性率分别为 60.61% (20/33)、75.76% (25/33)、75.76% (25/33), 非钙化的乳腺 DCIS 中 ER、PR、HER-2 阳性率分别为 14/16、11/16、7/16。钙化型 DCIS 与非钙化型相比, HER-2 阳性率的差异也有统计学意义。

但是, 患者的年龄、超声声像图中肿块最大径均与 ER、PR、HER-2 阳性表达无关(表 2、3)。

3 讨论

在乳腺癌不同病理类型中, 超声显示微小钙化的频率不同, 多见于导管癌, 包括 DCIS 和浸润性导管癌。朱庆莉等^[10]对 121 个乳腺癌病变进行前瞻性研究, 发现微钙化的出现是诊断 DCIS 的关键特征之一。本组患者中, 超声发现钙化的例数占 X 线摄影发现钙化例数的 54.54% (18/33), 略低于国外研究的 60%~100%^[11]。其原因可能与超声仪器的分辨率不同及超声医师的经验有关。尽管超声对钙化的探查没有 X 线摄影敏感, 但是它可以提高 X 线摄影的特异度, 在超声图像上探查到的恶性率是没有探查到的 3 倍多^[12]。

乳腺癌的发生、发展与激素有密切的关系。如果癌细胞 ER、PR 消失, 即 ER、PR 表达阴性, 此

时肿瘤细胞增殖就不受内分泌激素调控, 这种类型的肿瘤分化程度低, 预后较差。最近, 有研究发现, DCIS 与 DCIS-MI 在 ER、PR、HER-2 的表达方面是相似的, 两者间差异无统计学意义, 表明激素受体状态在 DCIS 时期已经确定^[13-14]。HER-2 表达状态对于浸润性乳腺癌和乳腺 DCIS 的复发是众所周知的危险因素。HER-2 癌基因与乳腺癌的生物学行为有关, 可影响乳腺癌的发生、发展, 对预后的判断具有指导意义; HER-2 阳性本身就是乳腺 DCIS 复发的一个危险因素, 并且 HER-2 阳性、ER 阴性和乳腺导管上皮细胞的高度增殖可以使非浸润复发风险增加 6 倍^[15-16]。

本研究中超声声像图表现为肿块型 DCIS 的 ER、PR 阳性率分别为 81.25% (26/32) 和 87.50% (28/32), 明显高于非肿块型的 8/17 和 8/17, 差异有统计学意义, 但是, 两型的 HER-2 阳性率分别为 68.76% (22/32) 和 10/17, 差异无统计学意义, 提示 DCIS 的超声声像图中, 病灶为肿块型的患者其 ER、PR 阳性者较非肿块型多。X 线摄影表现为钙化者与非钙化者相比, 两组间 ER、PR 表达差异无统计学意义, 而 HER-2 表达差异有统计学意义, 提示钙化组 HER-2 阳性表达者明显高于非钙化组。但需要指出的是, 本研究将 HER-2(2+) 定义为 HER-2 表达阳性, 使 HER-2 阳

表 2 乳腺导管原位癌患者的年龄、超声及 X 线摄影表现与 ER、PR、HER-2 表达的关系

因素	例数	ER(例)		χ^2 值	P 值	PR(例)		χ^2 值	P 值	HER-2(例)		χ^2 值	P 值
		-	+			-	+			-	+		
年龄(岁)													
≤50	31	7	24	2.563	0.109	8	23	0.023	0.880	11	20	0.023	0.879
>50	18	8	10			5	13			6	12		
超声表现													
肿块型	32	6	26	6.110	0.013	4	28	7.356	0.007 ^a	10	22	0.483	0.487
非肿块型	17	9	8			9	8			7	10		
X 线摄影表现													
钙化型	33	13	20	2.512	0.113 ^a	8	25	0.031	0.860 ^a	8	25	4.872	0.027
非钙化型	16	2	14			5	11			9	7		

a: 连续性校正 χ^2 检验, 其余 P 值为 χ^2 检验所得

表 3 乳腺导管原位癌患者超声声像图中肿块最大径与 ER、PR、HER-2 表达的关系

肿块最大径	例数	ER(例)		P 值	PR(例)		P 值	HER-2(例)		P 值
		-	+		-	+		-	+	
≥2 cm	14	4	10	0.365 ^a	3	11	0.295 ^a	4	10	1.000 ^a
<2 cm	18	2	16		1	17		6	12	

a: Fisher 确切概率检验

性率偏大,而本组病例数量相对较少,且多量腺体型和致密腺体型乳腺的构成比较高[53.06%(26/49)],它们可以使肿块的密度回声与杂乱回声变得难以分辨,X线摄影经常低估其中的病灶。

早在 20 世纪末就有学者指出直径 ≥ 2.5 cm 的 DCIS 更可能有阳性手术边缘^[17],乳腺 DCIS 患者发病年龄及病灶的大小,增加了其发展为乳腺浸润性导管癌的危险性^[18]。但本研究显示,患者的年龄及超声声像图中肿块最大径与 ER、PR、HER-2 阳性表达无关,因此,尚需扩大样本量加以证实。

综上所述,X线摄影表现为局部不对称致密影伴钙化、结节(部分周边有毛刺)伴钙化和单纯钙化的患者,其 HER-2 表达为阳性的可能性较大,提示病灶有复发危险,预后差;而表现为局部不对称致密影、单纯结节、未见异常的患者其 HER-2 表达为阴性可能性较大,预后相对较好。另外,超声表现为局部腺体致密、紊乱者,以及单纯导管扩张、导管扩张伴低弱回声、未见明确异常的患者,其 ER、PR 表达为阴性可能性较大,提示患者病灶的分化程度较低,有复发危险,预后较差;而表现为单纯肿块、肿块伴钙化、导管扩张伴远末端呈囊实性团块状的患者,其 ER、PR 表达为阳性可能性较大,提示患者病灶预后相对较好。X线摄影、超声表现可在一定程度上正确评估 DCIS 的生物学行为和预后,为临床术前个体化诊治提供部分信息。

参 考 文 献

- [1] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO classification of tumors of the breast[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2012.
- [2] Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2010, 2010(41):139-141.
- [3] 牛昀. 乳腺导管内癌的基础与临床研究: 一个应倍加重视的领域[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2008, 2(6): 626-633.
- [4] Kasami M, Uematsu T, Honda M, et al. Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2 status in breast cancer pre-and post-neoadjuvant chemotherapy [J]. Breast, 2008, 17(5): 523-527.
- [5] Kim SH, Seo BK, Lee J, et al. Correlation of ultrasound findings with histology, tumor grade, and biological markers in breast cancer[J]. Acta Oncol, 2008, 47(8): 1531-1538.
- [6] 曾红艳,曹永政,彭格红,等. 乳腺癌超声征象与 ER、PR、C-erbB-2 表达的相关性研究[J]. 中国医学影像技术, 2007, 23(12):1827-1820.
- [7] 美国放射学院. 乳腺影像报告与数据系统乳腺影像图谱[M]. 4 版. 李洁,译. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 290-291.
- [8] American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system: ACR BI-RADS-breast imaging atlas [M]. 4th ed. Reston: American College of Radiology, 2003.
- [9] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2009 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2009 版)[J]. 中华病理学杂志, 2009, 38(12): 836-840.
- [10] 朱庆莉,姜玉新,孙强,等. 乳腺癌超声征象与病理组织学类型及组织学分级的联系[J]. 中国超声影像学杂志, 2005, 14(9):674-677.
- [11] Hashimoto BE. Sonography of ductal carcinoma in situ [J]. Ultrasound Clin, 2006, 1(4):631-643.
- [12] Soo MS, Baker JA, Rosen EL. Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast microcalcifications[J]. Am J Roentgenol, 2003, 180(4):941-948.
- [13] Zhang W, Gao EL, Zhou YL, et al. Different distribution of breast ductal carcinoma in situ, ductal carcinoma in situ with microinvasion, and invasion breast cancer[J]. World J Surg Oncol, 2012, 10:262.
- [14] 连臻强,张江宇,王硕,等. 乳腺导管内癌及其微浸润癌病理和生物学指标表达差异的临床意义[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2011, 5(4):419-425.
- [15] 黄自明,赵倩倩,李杰. 乳腺癌组织中 C-erbB-2, p53, ER 和 PR 的表达及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(7):636-637.
- [16] Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. HER2/neu and Ki-67 expression predict non-invasive recurrence following breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ[J]. Br J Cancer, 2012, 106(6):1160-1165.
- [17] Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast[J]. N Engl J Med, 1999, 340(19):1455-1461.
- [18] Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer [J]. Radiology, 2011, 260(1):119-128.

(收稿日期:2014-08-22)

(本文编辑:罗承丽)

袁美芹,郭坤霞,刘奎灿,等. 乳腺导管原位癌的超声征象和 X 线摄影表现与 ER、PR、HER-2 的关系[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2014, 8(6):402-407.